

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕТА-ГЕРПЕС-ВИРУСОВ ЧЕЛОВЕКА 6А И 6В. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

М.И. Попкова, О.В. Уткин, Д.А. Брызгалова

Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, Нижний Новгород, Россия

Comparative characteristics of human betaherpesviruses 6A and 6B. A modern view on the problem

M.I. Popkova, O.V. Utkin, D.A. Bryzgalova

Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Academician I.N. Blokhina, Nizhny Novgorod, Russia

Резюме

Представленный обзор посвящен сравнительной характеристике вируса герпеса человека 6А (ВГЧ6А) и вируса герпеса человека 6В (ВГЧ6В) с учетом их экзогенной и эндогенной (наследуемой хромосомно-интегрированной) форм. Последовательно проведен анализ литературных данных об основных межвидовых различиях и внутривидовых особенностях этих вирусов в молекулярно-генетическом, биологическом, эпидемиологическом и клиническом аспектах. Современные представления о ВГЧ6А и ВГЧ6В, в том числе их уникальной наследуемой хромосомно-интегрированной форме, являются основой для организации системы эпидемиологического надзора за инфекциями, вызываемыми данными вирусами, а также разработки стандартизованных методических подходов к дифференциальной диагностике, лечению и специфической профилактике широкого спектра вирус-ассоциированных заболеваний. Развитие данного направления требует большей доказательной базы и интенсификации совместных усилий научного и врачебного сообществ.

Ключевые слова: ВГЧ6А, ВГЧ6В, хромосомная интеграция, заболевание, реактивация, эпидемиология, распространенность, геном.

Введение

В настоящее время виды Human betaherpesvirus 6А (вирус герпеса человека 6А, ВГЧ6А) и Human betaherpesvirus 6В (вирус герпеса человека 6В, ВГЧ6В) являются представителями рода Roseolovirus, субсемейства Betaherpesvirinae, семейства Herpesviridae, отряда Herpesvirales. В 2012 г. Международным комитетом по таксономии вирусов (ICTV) ВГЧ6А и ВГЧ6В были официально ратифицированы как разные виды, заменив Human herpesvirus 6 (ВГЧ6). При этом ВГЧ6А принят как типовой вид рода [1]. На тот момент ключевые различия между двумя вирусами были обобщены в работе D. Ablashi et al. (2014) [1]. В последующие годы данное направление получило развитие. Так, в современный период исследователи

Abstract

This review is devoted to the comparative characteristics of human herpesvirus 6A (HHV6A) and human herpesvirus 6B (HHV6B), taking into account their exogenous and endogenous (inherited chromosomally integrated) forms. The analysis of the literature data on the main interspecies differences and intraspecies features of these viruses in molecular-genetic, biological, epidemiological and clinical aspects has been consistently carried out. Modern views about HHV6A and HHV6B, including their unique inherited chromosomal-integrated form, are the basis for organizing a system of epidemiological surveillance of infections caused by these viruses, as well as developing standardized methodological approaches to differential diagnosis, treatment and specific prevention of a wide range of virus-associated diseases. The development of this direction requires a greater evidence base and intensification of joint efforts of the scientific and medical communities.

Key words: HHV6A, HHV6B, chromosomal integration, disease, reactivation, epidemiology, prevalence, genome.

стали различать экзогенную и эндогенную формы каждого вируса [2–7]. К 2021 г. общее число доступных для анализа полногеномных последовательностей достигло 261 [7].

Несмотря на обновленную информацию, часть работ, особенно в области клинических исследований, по-прежнему выполняются без уточнения вида вируса под обобщающим термином ВГЧ6 или ВГЧ6А/В. При анализе публикационной активности по данному направлению исследований в базе PubMed за период 2016–2020 гг. нами установлено, что с учетом разных видов вирусов результаты представлены не более чем в 15% (102/675) статей. В работах отечественных авторов дифференциальная оценка ВГЧ6А и ВГЧ6В носит эпизодический характер, при этом представленные данные

противоречивы [8, 9]. В целом, расширение и уточнение знаний о вирусологии, эпидемиологической и клинической стратификации каждого вируса является основой для совершенствования эпидемиологического надзора, диагностики и лечения этиологически обусловленных и ассоциированных с ними заболеваний.

Цель исследования — анализ литературных данных для обобщения актуальной информации о дифференциальной характеристике вирусов герпеса человека 6А и 6В, включая их экзогенные и эндогенные формы.

ВГЧ6А (штамм GS) был открыт в 1986 г. [10], а первые сообщения о ВГЧ6В (штамм Z29) появились в 1988 г. [11, 12]. Впервые полная геномная последовательность ВГЧ6А (штамм U1102) была получена в 1995 г. [13], а в 1999 г. 2 независимые исследовательские группы по результатам секвенирования ВГЧ6В (штаммы Z29 и HST) представили первое сравнительное описание геномов ВГЧ6А и ВГЧ6В [14, 15]. Их исследования стали кульминационными научными событиями за первые 30 лет истории изучения ВГЧ6 и основой для новых фундаментальных работ по дифференциальной оценке ВГЧ6А и ВГЧ6В как двух самостоятельных видов. В настоящее время штаммы GS, U1102 (ВГЧ6А) и Z29, HST (ВГЧ6В) используются как эталонные (референсные), в том числе при сравнении интегрированных с хромосомой геномов [3–5].

Следует отметить, что, в отличие от эпизодической латентности в соматических клетках, характерной для других герпес-вирусов человека, ВГЧ6А и ВГЧ6В обладают уникальной способностью к хромосомной интеграции [16, 17]. Иногда интеграция их генома происходит в половые (герминативные) клетки, позволяя вирусам проникать в зародышевую линию. В дальнейшем вирус может передаваться вертикально (согласно закону менделевского наследования с вероятностью 50%) и присутствовать в каждой клетке потомков [18]. Это состояние называют наследуемым хромосомно-интегрированным (англоязычная аббревиатура «ici») или эндогенным ВГЧ6А и ВГЧ6В. Наиболее распространенная, не врожденная форма вируса, которой человек инфицируется преимущественно в раннем детском возрасте, называется циркулирующим или экзогенным ВГЧ6А и ВГЧ6В [4].

Структура генома

Геном этих вирусов представлен линейной двуцепочечной ДНК, общий размер которой составляет 159–162 тысячи пар нуклеотидов (т.п.н.). В составе генома выделяют уникальный регион (U) размером 143–145 т.п.н., который включает большинство вирусных генов (U1–U100), в том числе

высококонсервативных среди всех герпес-вирусов или розеоновирусов. Некоторые гены являются уникальными для ВГЧ6А/В, такие как U83 и U94. В правой части U прерывается внутренними повторяющимися областями R1, R2 и R3, а в левой части oriLyt (точкой начала литической репликации). ВГЧ6В дополнительно имеет уникальный повтор R0, расположенный в месте соединения левого прямого повтора и U-региона ($DR_L - U$) [13–15].

Слева и справа U-регион фланкируют идентичные концевые прямые повторы (DR_L и DR_R соответственно) длиной 8–9 т.п.н. Открытые рамки считывания (ORF) в этих повторах обозначаются как DR1–DR7. С обеих сторон к DR_L и DR_R примыкают области (T1 и T2), которые содержат повторяющиеся гексануклеотидные элементы с переменным числом копий. T1 примыкают к DR_L и DR_R слева и содержат несовершенные повторы, T2 — справа и представлены массивом tandemных совершенных повторов. T1 длиннее, чем T2. Установлено, что область T2 важна для интеграции вируса. In vitro рекомбинантные вирусы, лишенные T2, характеризовались низкой эффективностью интеграции, тогда как удаление T1 оказывало лишь небольшое влияние на этот процесс. Области прямых повторов с обеих сторон ограничены консервативными последовательностями *pac1* и *pac2*, которые участвуют в расщеплении и упаковке генома ВГЧ6А и ВГЧ6В [13–15].

На основании вышеизложенного общую структуру генома экзогенных ВГЧ6А и ВГЧ6В можно схематично описать как последовательно расположенные элементы (слева направо): [*pac1* – T1 – DR_L – T2 – *pac2*] – [U] – [*pac1* – T1 – DR_R – T2 – *pac2*].

ВГЧ6А и ВГЧ6В интегрируют свои геномы в хромосомные теломеры, при этом образования эписом не наблюдается [16]. Анализ in vivo и in vitro нескольких сайтов интеграции показал следующую типовую структуру: хромосома – субтеломер – (TTAGGG)_n – DR_R – U – DR_L – (TTAGGG)_n [16]. Интеграция происходит только в одной ориентации генома вируса: совершенные теломерные повторы на правом конце вирусного генома примыкают к субтеломерам, а несовершенные теломерные повторы на левом конце вирусного генома примыкают к теломерам человека. Во время интеграции ВГЧ6 одна копия вирусного генома встраивается в субтеломер хромосомы человека [19].

Потенциально может существовать 5 возможных конфигураций интеграции. Эксперименты in vitro показывают интеграцию частично усеченных DR_L и DR_R в одной копии вирусного генома. В редких случаях присутствует один прямой повтор или прямые повторы вообще отсутствуют. Вероятно, что весь или часть генома ВГЧ6 могут быть потеряны в том случае, если концы теломер не

защищены. Механизм, с помощью которого происходит дублирование DR, не изучен. Одним из возможных объяснений дубликации DR является суперинфекция *ici*ВГЧ6 положительных индивидуумов экзогенным штаммом ВГЧ6 [19].

Большинство геномов эндогенных ВГЧ6В (95%) и ВГЧ6А (72%) содержат полный набор интактных вирусных генов, способных к экспрессии, что позволяет вирусу реактивироваться. Данный факт имеет первостепенное значение для пациентов с ослабленным иммунитетом, например, при трансплантации органов и терапии стволовыми клетками [3].

Межвидовые различия экзогенных и эндогенных вирусных геномов

В сравнительном аспекте длина генома ВГЧ6В больше, чем ВГЧ6А [15]. Хотя геномы ВГЧ6А и ВГЧ6В коллинеарны, а их нуклеотидные и аминокислотные последовательности имеют общую гомологию в 90% и 94% соответственно [13–15], между ними существуют области значительной вариации: DR, соединение DR_L – U, крайний левый и правый конец U, охватывающий ORF от U86 до U100 (кроме U94). В уникальном регионе идентичность нуклеотидных последовательностей между ВГЧ6А и ВГЧ6В изменяется от 95% в области U2 – U85 до 72% в U86 – U100 или 63% в U86 – U90. В DR регионе гомология ВГЧ6А и ВГЧ6В не превышает 85% [14].

Аминокислотные последовательности на правом конце U различаются более чем на 10% (за исключением U94, который отличается на 2,4%). Аминокислотная идентичность белков ВГЧ6В по сравнению с их аналогами у ВГЧ6А варьирует от 99,5% для гена U66 до 61,8% для гена U91 [14]. Следует отметить, что высококонсервативные последовательности с гомологией выше 95%, такие как гликопротеины gH, gB и U94, характеризуются специфическими аминокислотными сигнатурами, позволяющими дифференцировать вирусы между собой [1, 20].

Геном ВГЧ6В содержит 119 ORF (кодируются 97 генами), 9 из которых являются уникальными и отсутствуют у ВГЧ6А. Они обозначаются от B1 до B9. Наоборот, 9 ORF в ВГЧ6А не имеют аналогов в геноме ВГЧ6В из-за отсутствия иницирующего кодона или мутаций, вызывающих сдвиг рамки считывания. Специфичные ORF содержатся в геноме разных штаммов: HN1, HN2, HN3, DRHN1 и DRHN2 в HST штамме ВГЧ6В и U78, U88, U92, U93, U96, DR4 и DR5 в штамме U1102 ВГЧ6А [15].

Наибольшее число ORF с идентичностью <70% выявлено среди IE (немедленно-ранних) регуляторных генов: DR2, DR7, U86, U89, U90 и U95. Несмотря на высокую консервативность, единичные ORF с идентичностью 70 – 80% присутствуют сре-

ди генов репликации (U79, U80), а также генов, кодирующих структурные белки вируса (U11, U54) и гликопротеины, образующие комплекс для взаимодействия с рецепторами клеток (U97, U98, U99, U100) [14, 15].

Самая высокая степень дивергенции обнаруживается в области гена IE1, регуляция транскрипции которого, а также паттерны сплайсинга различаются у ВГЧ6А и ВГЧ6В, обуславливая биологические различия между вирусами. Другой детерминантой фенотипических различий является ген U100, кодирующий гликопротеиновый комплекс оболочки вириона gp82-gp105. Экзон этого гена, обозначенный HN3, обнаружен только у ВГЧ6В. На уровне аминокислотной последовательности гомология U100 между вирусами составляет 79,9%, что намного ниже, чем для других гликопротеинов как gB, gH, gL и gM. Альтернативный сплайсинг предшественника мРНК U100 приводит к образованию различных белков, содержащих специфичные нейтрализующие эпитопы. Продукт гена U100 массой 80 кДа (gQ1) является частью белкового комплекса, который служит вирусным лигандом для клеточного рецептора CD46. Дивергенция в этой области определяет различия в клеточном тропизме вирусов. Еще одним из немногих гипервариабельных генов, специфичных для ВГЧ6А и ВГЧ6В, является хемокин U83, аминокислотные различия которого между вирусами составляют 13% [2, 14, 21].

Внутривидовое разнообразие

J. Tweedy et al. (2015) установили высокую степень гомологии геномов между штаммами ВГЧ6А разного географического происхождения: AJ (из Гамбии) был идентичен GS (из США) на 99,1% и U1102 (из Уганды) на 98,4% [22]. В работе G. Dominguez et al. (1999) отмечалась возможность дальнейшего разделения ВГЧ6В на отдельные подгруппы, представленные лабораторными штаммами Z29 и HST [14]. Наблюдаемые у двух штаммов различия могут отражать географические или этиологические особенности: HST был изолирован от пациента с внезапной экзантемой из Японии, тогда как Z29 был выделен от пациента со СПИД из Заира. В последующих исследованиях среди изолятов ВГЧ6В также были идентифицированы две отдельные подгруппы на основе последовательностей IE1, а также гликопротеинов gB (обозначенные как gB-B1 и gB-B2) и gH (gH-B1 и gH-B2). Внутри каждой подгруппы наблюдался исключительно высокий уровень гомологии [20].

До настоящего времени единственная работа, в которой проведено детальное сравнение геномных последовательностей экзогенного и эндогенного вирусов одного вида (ВГЧ6А и *ici*ВГЧ6А), представлена J. Tweedy et al. (2016) [21]. Установ-

лено, что все идентифицированные ORF гомологичны аннотированным в эталонном геноме U1102 ВГЧ6А. Дефектных генов обнаружено не было. При этом в 16 из 85 генов *ici*ВГЧ6А, по сравнению с референсным штаммом, вариабельность достигала 6%. Эти 16 генов включали только те, которые позволяли четко дифференцировать ВГЧ6А и ВГЧ6В. Кроме того, 6 генов (U14, U71, U79, U86, U95 и U100) демонстрировали наибольшее разнообразие эндогенного ВГЧ6А по сравнению с экзогенным вариантом вируса. Эти гены играют роль в регуляции транскрипции, вирусной инфекции, клеточного цикла и иммунных реакций [21].

Таким образом, реактивация *ici*ВГЧ6А может приводить к образованию варианта вируса, отличающегося по ряду свойств от экзогенного ВГЧ6А [21]. Определенные дивергентные гены *ici*ВГЧ6А могут служить в качестве потенциальных биологических маркеров интегрированной формы вируса и использоваться для анализа вариаций между эндогенными и экзогенными штаммами ВГЧ6А в молекулярно-эпидемиологических и клинических исследованиях.

Полноценный анализ геномов ВГЧ6А и ВГЧ6В стал возможен только в последние несколько лет [2–7]. На основе изучения полногеномных последовательностей экзогенных и эндогенных форм различных штаммов ВГЧ6А и ВГЧ6В появилась возможность оценить филогению этих вирусов, паттерны их рекомбинации и признаки естественного отбора. Анализ внутривидовой изменчивости показал различия между ВГЧ6А и ВГЧ6В. Признаки географической изменчивости присутствуют и более выражены у ВГЧ6А, чем у ВГЧ6В. У ВГЧ6А африканский и азиатский штаммы хорошо разделялись друг от друга, как это описано для вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ). Европейские последовательности из Германии, Чехии и Великобритании демонстрировали низкую дивергенцию. Напротив, у ВГЧ6В не наблюдалось четкой географической привязки: два европейских штамма группировались вместе, а образец из Великобритании показал большее сходство с южноамериканским штаммом [4].

*ici*ВГЧ6А отличается от экзогенного ВГЧ6А [2, 6, 21], в то время как *ici*ВГЧ6В практически полностью соответствует циркулирующему ВГЧ6В. Кроме того, обнаружено, что несколько геномов *ici*ВГЧ6В почти идентичны между собой, что позволяет предположить их возникновение вследствие одного и того же события интеграции [2, 3, 5, 6, 21]. Картируя сайты интеграции, E. Zhang et al. (2017) подсчитали, что их общий предок существовал ~ 24000 лет назад [3]. Также предполагается более раннее происхождение *ici*ВГЧ6А, чем *ici*ВГЧ6В [2, 21].

Секвенирование дополнительных вирусных геномов будет способствовать подтверждению и

расширению полученной информации. Поскольку выводы исследователей пока основываются на относительно небольшом количестве геномов, секвенированных с переменным качеством, и с неравнозначной выборкой, с точки зрения географического происхождения, некоторые области и этнические группы остаются неохарактеризованными [6].

О внутривидовой рекомбинации ВГЧ6А и ВГЧ6В сообщается в ряде работ [2, 4, 5]. Единственное событие межвидовой рекомбинации описано Greninger et al. (2018) в отношении лабораторного штамма DA [5]. Происхождение данного рекомбинанта не совсем ясно. Известно, что он был обнаружен при культивировании референсных штаммов ВГЧ6А и ВГЧ6В и показал более близкую идентичность последовательности ВГЧ6А. В настоящее время отсутствует информация о существовании рекомбинантных штаммов среди циркулирующих в природе ВГЧ6А и ВГЧ6В. Однако J. Tweedy et al. (2015) установили факт межгенной и внутригенной (по генам U46 и U83) рекомбинации *ici*ВГЧ6А и экзогенного ВГЧ6В [2]. Данное состояние было ассоциировано со злокачественными и воспалительными заболеваниями.

Биологические различия

На современном этапе исследований принято считать, что различия между ВГЧ6А и ВГЧ6В обусловлены особенностями жизненного цикла вирусов, в частности, на уровне регуляции транскрипции генов и событий сплайсинга. Такие различия могут определять способность вирусов взаимодействовать с клеточными мишенями и микроокружением, обуславливать особенности иммунных реакций организма хозяина, и в конечном итоге — патогенез ассоциированных с ними заболеваний [1, 5].

ВГЧ6А и ВГЧ6В инфицируют определенные линии Т-клеток. Из 2 наиболее широко используемых штаммов ВГЧ6А GS чаще всего размножается в линии Т-клеток HSB-2, а U1102 в клетках JHAn. ВГЧ6В (Z29 или HST) преимущественно культивируется в первичных лимфоцитах и адаптирован для роста в линии Т-клеток Molt-3 или MT-4 [1]. *In vitro* для изучения вирусной интеграции в хромосомы также используются линии JHAn и Molt3, а также линия клеток эмбриональной почки человека HEK293T [19].

В то время как Т-клетки наиболее широко используются для размножения ВГЧ6А и ВГЧ6В, клеточные линии нервного, эпителиального и фибробластного происхождения показали разные уровни восприимчивости к инфицированию данными вирусами *in vitro*. Оба вируса характеризуются тропностью к CD4⁺ Т-клеткам. Однако только ВГЧ6А продемонстрировал способность эффективно инфицировать CD8⁺ Т-клетки [1].

Накоплено достаточно информации о том, что ВГЧ6А имеет относительно больший нейротропизм и нейровирулентность, чем ВГЧ6В. ВГЧ6А вызывает продуктивную инфекцию в астроцитах человека, а ВГЧ6В приводит к abortивному инфицированию. ВГЧ6А, но не ВГЧ6В, может реплицироваться в клетках-предшественниках олигодендроцитов [20].

Обнаружено, что специфические клеточные рецепторы у каждого вируса разные. ВГЧ6А взаимодействует с CD46 (это регуляторный белок компонента, который широко экспрессируется на разных типах клеток человека), а ВГЧ6В с CD134, известный также как OX40 (член суперсемейства рецептора фактора некроза опухоли, который экспрессируется на активированных Т-лимфоцитах). Факт существования специфического рецептора также подтверждается отсутствием блокирования инфицирования перmissive клеток ВГЧ6В при добавлении нейтрализующих антител к CD46 [23]. Уникальный тетрамерный комплекс gH/gL/gQ1/gQ2, локализованный в оболочке вириона, распознает рецептор, необходимый для проникновения вируса в клетку. Эффективность взаимодействия белкового тетрамера с клеточным рецептором зависит от конформации gQ1 в комплексе с gQ2 и gH/gL, определяет клеточный тропизм, а также является мишенью для вирус-специфических нейтрализующих антител [24]. Тетрамер gH/gL/gQ1/gQ2 рассматривается в качестве кандидата для разработки вакцины против ВГЧ6В.

Выявлено несколько детерминант фенотипических различий ВГЧ6А и ВГЧ6В, связанных с иммунной адаптацией вирусов. Одной из них является ген IE1, который отличается у ВГЧ6А и ВГЧ6В примерно на 30%. При этом внутривидовая идентичность гена составляет 95% [1]. IE1 ВГЧ6В кодирует немедленный ранний белок 1, который позволяет вирусу эффективно уклоняться от действия человеческого β -интерферона за счет нарушения реализации JAK/STAT сигнального каскада. Напротив, ВГЧ6А остается чувствительным к данному типу интерферона, поскольку в его гене IE1 отсутствует специфическая вставка, характерная для ВГЧ6В. Другими детерминантами являются гены U54 и U20. Так, U54A служит трансактиватором, а U54B — ингибитором NFAT (ядерный фактор, активирующий Т-клетки). U20A подавляет экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости I класса более эффективно, чем U20B, позволяя вирусу уходить из-под иммунного надзора [21]. Кодированный U83 одноименный хемокин у ВГЧ6В специфичен только в отношении рецептора CCR2, что позволяет рекрутировать экспрессирующие его моноциты и некоторые субпопуляции Т-клеток. У ВГЧ6А данный хемокин обладает более широкой специфичностью и взаимодействует

с рецепторами CCR1, CCR4, CCR5, CCR6 и CCR8, которые присутствуют на моноцитарных/макрофагальных, дендритных, NK, а также активированных Т-клетках. *In vitro* из всего пула Т-клеток, распознающих антигены ВГЧ6А и ВГЧ6В, около 7% видоспецифичны [1].

Биологическое значение хромосомно-интегрированных ВГЧ6А и ВГЧ6В в настоящее время изучается. Вне зависимости от видовой принадлежности хромосомная интеграция ВГЧ6 оказывает влияние на стабильность теломерных областей, в которые встраивается геномная ДНК вируса. Показано, что эндогенный ВГЧ6 разрушает теломеры и ведет к селективной анеуплоидии. Теломеры, связанные с эндогенным ВГЧ6, часто склонны к внезапным делециям, которые приводят к их укорочению. В результате наблюдается преждевременное старение клеток и нарушение тканевого гомеостаза [25].

Эпидемиологические различия экзогенных и эндогенных форм ВГЧ6А и ВГЧ6В

Этиологическая самостоятельность ВГЧ6В была установлена K.Yamanishi et al. в 1988 г. [12]. ВГЧ6В является возбудителем распространенной инфекции детей раннего возраста, называемой внезапной экзантемой или детской розеолой, которая составляет практически 97 — 100% всех случаев первичной ВГЧ6-инфекции в США, Европе и Азии [1]. Напротив, первичная ВГЧ6А-инфекция менее охарактеризована, предположительно потому, что вирус приобретает в более позднем возрасте, когда большая часть населения уже инфицирована ВГЧ6В. Высказывается гипотеза о том, что перекрестный реактивный иммунитет контролирует, по крайней мере, частично, первичные ВГЧ6А-инфекции, и они протекают без явных клинических симптомов [17, 26].

Ранее было установлено, что ВГЧ6 — убиквитарный вирус, встречающийся во всем мире. К зрелому возрасту серопозитивными, без уточнения вида вируса, становятся более 95% населения мира. Видоспецифичные коммерческие серологические тесты, позволяющие дифференцировать ВГЧ6А и ВГЧ6В, до сих пор не доступны. Отличительной особенностью эндогенных форм ВГЧ6 является то, что противовирусные антитела в этой группе выявляются не более чем у 14% обследуемых [27].

Несмотря на всеобщую восприимчивость к ВГЧ6, виды вируса имеют разную географическую распространенность. В то время как ВГЧ6В является преобладающей детской инфекцией в США, Европе и Японии, ВГЧ6А встречается редко [1]. При этом ранние исследования продемонстрировали, что регион Африки к югу от Сахары является эндемичным по ВГЧ6А: в образцах крови младенцев

с острыми лихорадочными состояниями его доля составляла 44%, а среди здоровых замбийских младенцев — 86% [28]. Однако недавнее исследование, проведенное в том же самом регионе Замбии, противоречит предыдущим данным. В этой работе распространенность ВГЧ6А составила менее 1%. Выявлен только 1 случай ВГЧ6А-инфекции из 303 госпитализированных детей до 2 лет (0,3%). Распространенность ВГЧ6В составила 20,5% (62 из 303) [29]. В качестве возможной причины таких кардинальных отличий авторы указывают различия в лабораторных технологиях и выборе целевых генов для детекции разных видов вирусов.

На примере приведенных публикаций хотелось бы акцентировать внимание на различном представлении частоты обнаружения определенного вируса в разных исследованиях. Так, в более ранних работах оценка частоты выявления ВГЧ6А была проведена относительно группы ВГЧ6-положительных лиц, а в последнем исследовании в расчете на всех обследованных детей. В действительности данный пример отражает достаточно распространенную ситуацию, наблюдаемую нами при анализе данных литературы, что может затруднять сравнение и интерпретацию полученных результатов в будущем.

В России сравнительно недавно появились первые публикации по результатам дифференциальной детекции ВГЧ6А и ВГЧ6В, которые носят противоречивый характер. В одном исследовании было установлено абсолютное превалирование ВГЧ6В [9], в 2 других — ВГЧ6А [8, 30]. Небольшая выборка пациентов, использованная в этих работах, не дает возможности экстраполировать результаты типирования ВГЧ6 на российскую популяцию. Требуются дальнейшие более масштабные исследования для клинико-эпидемиологической характеристики ВГЧ6-инфекции в России [9].

В отличие от экзогенных форм, распространенность *ici*ВГЧ6 составляет ~ 1% всего населения мира (около 77 миллионов человек). По материалам Р.Е. Pellet (2012), в пуповинной крови и у здоровых доноров крови из США и Великобритании частота выявления *ici*ВГЧ6 составила 0,8%. Как общая тенденция отмечалось увеличение частоты детекции *ici*ВГЧ6 в группах лиц с разными заболеваниями (до 12,6%) [27]. В России первые данные о распространенности *ici*ВГЧ6А/В у здорового населения (0,4%) представили Э.А. Домонова и др. (2018) [31].

По общим оценкам, частота выявления *ici*ВГЧ6В выше, чем *ici*ВГЧ6А. Но по сравнению с редкими находками экзогенного ВГЧ6А доля *ici*ВГЧ6А среди всех случаев составляет примерно 30%. Отмечается неравномерность географического распространения *ici*ВГЧ6А. В Европе его распространенность составила 0,3%, в Японии 0,04%, а среди

населения Африки зарегистрирован только 1 случай [21], что также контрастирует с вышеизложенными данными.

На сегодняшний день интеграция ВГЧ6 идентифицирована в теломере X-хромосомы и 11 аутосомных хромосом (1, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 17, 18, 19, 22). В когорте европейских пациентов с *ici*ВГЧ6 интеграция 17p доминировала, а у представителей азиатской популяции чаще встречалась в хромосоме 22p [19].

В эпидемиологическом аспекте представляет интерес изучение путей и факторов передачи этих вирусов. В целом, ВГЧ6В является наиболее часто обнаруживаемым видом в периферической крови, слюне и спинномозговой жидкости, как при бессимптомных инфекциях, так и при манифестных формах. Общепринятым является мнение, что ВГЧ6В передается через слюну взрослых и детей старшего возраста [20]. Пути и факторы передачи ВГЧ6А еще требуют уточнения. Воздушно-капельный путь передачи ВГЧ6 предполагается по результатам выявления вирусной ДНК в слизистой оболочке носа и образцах обонятельной луковицы [32]. Оба вида вируса могут передаваться трансплацентарно, а в хромосомно-интегрированной форме — вертикально (как наследуемые «инфекции») или горизонтально (при трансплантации тканей и органов) [33, 34].

Коинфекция двумя видами экзогенных вирусов варьирует. Например, с помощью капельной цифровой ПЦР продемонстрировано, что коинфекция может достигать 50% [35]. Однако в спинномозговой жидкости пациентов с коинфекцией обнаруживался только ВГЧ6А. Вследствие этого считается, что именно этот вид является более нейротропным и нейровирулентным по сравнению с ВГЧ6В [36]. Рассматриваются варианты последовательного инфицирования (суперинфицирования) людей ВГЧ6А и ВГЧ6В или двумя разными штаммами одного и того же вида. Однако неизвестно, характеризуются ли эти экзогенные повторные инфекции определенным паттерном в отношении динамики репликации, серологических ответов, установления латентного периода, а также потенциала к хромосомной интеграции. Для решения данных вопросов необходимо проводить исследования, предполагающие не только идентификацию ВГЧ6А и ВГЧ6В, но и характеристику вовлеченного штамма с помощью методов молекулярной эпидемиологии [20].

Клиническое значение экзогенных ВГЧ6А и ВГЧ6В

В настоящее время экзогенные и эндогенные ВГЧ6А и ВГЧ6В ассоциированы с широким спектром патологий человека. Как сообщалось ранее, ВГЧ6В является этиологическим агентом внезап-

ной экзантемы (розеолы) у детей. В большинстве случаев ВГЧ6В-инфекция проявляется в виде недифференцированных лихорадочных состояний, фебрильных судорог. Первичная ВГЧ6А-инфекция обычно бессимптомна. Специфические заболевания, связанные с ВГЧ6А, еще предстоит идентифицировать [37].

В сравнительном аспекте представляет интерес характеристика клинических проявлений ВГЧ6-инфекции у детей в зависимости от этиологии. Например, отечественными специалистами при дифференциальной детекции ВГЧ6-положительных образцов плазмы или сыворотки крови от 200 детей с клинической картиной внезапной экзантемы, фебрильных судорог, лихорадки в сочетании с лейкопенией выявлено абсолютное преобладание ВГЧ6В-инфекции [9]. Другой группой российских исследователей были получены контрастирующие результаты. При обследовании 59 детей, у которых выявляли маркеры ВГЧ6-инфекции (антитела, ранние и поздние антигены вируса), а также ДНК ВГЧ6 в крови, было установлено, что ВГЧ6А-инфекция чаще встречается у детей в возрасте до 3 лет (70%), проявляется острым лихорадочным состоянием с катаральным синдромом. Наиболее часто развиваются внезапная экзантема и фебрильный судорожный приступ. ВГЧ6В-инфекция более характерна для детей в возрасте старше 3 лет (67%), часто протекает с лимфопролиферативным синдромом в виде увеличения небных миндалин и периферических лимфоузлов [8].

Проспективные исследования в США показали, что классический синдром розеолы сопровождает меньшую часть первичных инфекций, вызванных ВГЧ6В. Кроме того, у детей с ВГЧ6В-инфекцией реже появлялся кашель и другие симптомы инфекции нижних дыхательных путей [38].

Первичная ВГЧ6-инфекция связана с широким спектром потенциальных осложнений, включая миокардит, рабдомиолиз, тромбоцитопению, синдром Гийена — Барре и гепатит. Редким осложнением течения ВГЧ6В-инфекции у детей с нормальным иммунным статусом может быть энцефалит [37]. По неизвестным причинам частота неврологических осложнений варьирует в зависимости от географического положения и особенно высока в Японии. Так энцефалит, вызванный первичной ВГЧ6В-инфекцией, редко регистрируется в США и Европе, однако в Японии его распространенность составляет 5,5 на 100 000 инфицированных детей (вторая наиболее частая причина инфекционного энцефалита) [39].

Острая ВГЧ6В-инфекция ассоциирована с эпилептическим статусом. В то время как большинство фебрильных судорог имеют доброкачественное течение, 5—8% соответствуют критериям эпилептического статуса. Группой риска развития

эпилептического статуса (более 70% всех случаев) являются дети на втором году жизни. Существует потенциальная, но спорная связь с развитием трудноизлечимой височной эпилепсии и склероза гиппокампа в будущем. Эти патологии являются наиболее частой причиной хирургического вмешательства при эпилепсии у взрослых [37].

Реактивация ВГЧ6А и ВГЧ6В может происходить у лиц с ослабленным иммунитетом, реже у иммунокомпетентных лиц. Проявляется в виде энцефалита, пневмонии, интерстициального пневмонита, обострения различных лимфом и лейкозов [37]. По материалам Р.Е. Pellett et al. (2012), симптомы и состояния, которые были достоверно связаны с ВГЧ6В у пациентов с ослабленным иммунитетом, включают экзантематозную сыпь, лихорадку, судороги, энцефалопатию, лимбический энцефалит и амнезию, когнитивную дисфункцию, лимфаденопатию, колит и гепатит [27].

У иммунокомпетентных людей может развиваться потенциально смертельная реакция полиорганной гиперчувствительности, обусловленная реактивацией ВГЧ6В, в форме синдрома лекарственной гиперчувствительности (DIHS) и связанной с ним лекарственной сыпи с эозинофилией и системными симптомами (DRESS) [40].

Среди реципиентов трансплантата пики заболеваемости ВГЧ6В-инфекцией приходятся на 2—4-ю недели после трансплантации. В результате возникает ряд клинических симптомов, таких как лихорадка, сыпь, тромботическая микроангиопатия, реактивация ЦМВ, желудочно-кишечные заболевания, энцефалит. Реактивация ВГЧ6В является установленной причиной лимбического энцефалита у лиц с ослабленным иммунитетом после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [34].

Показано, что для коинфекции ВГЧ6 и ВИЧ-1 характерен повышенный лизис CD4⁺ Т-клеток, что усиливает иммуносупрессию и прогрессирование СПИД. В настоящее время неизвестно, действует ли ВГЧ6 как оппортунистический патоген или в синергии с ВИЧ в ходе прогрессирования заболевания. Ассоциация iclВГЧ6 с прогрессированием ВИЧ-инфекции не установлена [41].

Проводя дифференциальную диагностику, врачи должны знать, что ВГЧ6В является потенциальным возбудителем атипичной пневмонии у взрослых. Реактивация ВГЧ6В задокументирована у пациента с COVID-19 [42].

Известно, что ВГЧ6А и ВГЧ6В являются нейротропными и связаны с неврологическими заболеваниями человека. Однако только ВГЧ6В ассоциирован с мезиальной височной эпилепсией и эпилептическим статусом. ВГЧ6А детектировался в сыворотке крови и моче, а также в спинномозговой жидкости пациентов с рассеянным скле-

розом [43]. Кроме того, отмечается роль ВГЧ6А-инфекции при когнитивных дисфункциях [44]. Недавние открытия предполагают возможное участие ВГЧ6А в развитии болезни Альцгеймера, а также синдрома хронической усталости. ВГЧ6А рассматривают как ключевой модулятор генов, участвующих в амилоидозе микроглиальных клеток и гибели нейронов [45].

В числе аутоиммунных заболеваний несколько исследований подтверждают ассоциацию между ВГЧ6А и тиреоидитом Хашимото [1], а также его участие в патогенезе системной склеродермии [46].

В работах последних лет приводятся данные, указывающие на то, что ВГЧ6А-инфекция может быть важным фактором в развитии женского бесплодия неясного генеза, играя роль в изменении иммунного профиля НК-клеток эндометрия и способности пролонгировать беременность [47].

Недавние исследования, основанные на применении критериев Международного агентства по изучению рака (IARC), показали недостаточные доказательства для того, чтобы рассматривать ВГЧ6 как онкогенный вирус при лимфомах и раке мозга [48]. Несмотря на это, он может способствовать онкогенезу в кооперации с другими вирусами, такими как ВЭБ и вирус герпеса человека 8 типа (ВГЧ8). ВГЧ6 играет определенную роль в патогенезе таких заболеваний, как лимфома Ходжкина, рак желудочно-кишечного тракта, глиальные опухоли и рак полости рта [49]. Несмотря на то, что спектр онкологических заболеваний, потенциально ассоциированных с ВГЧ6, достаточно широк, требуется проведение дальнейших исследований с целью определения этиологической роли ВГЧ6 в онкогенезе.

Клиническое значение *ici*ВГЧ6А и *ici*ВГЧ6В

Первый клинический случай *ici*ВГЧ6 был описан М. Daibata et al. (1999) у женщины с лимфомой Беркитта. Вирус был передан ей по наследству от обоих родителей: по одной копии генома ВГЧ6 от отца и матери были интегрированы одновременно в две разные хромосомы 22q13 и 1q44 [18].

В настоящее время реализуется этап накопления клинической информации о роли *ici*ВГЧ6. Априори *ici*ВГЧ6 сопряжен с врожденной инфекцией, что определяется наличием ДНК ВГЧ6 в пуповинной крови или тканях плаценты. Около 1% здоровых новорожденных имеют *ici*ВГЧ6, что составляет 86% всех случаев врожденной ВГЧ6-инфекции. Из них одна треть приходится на *ici*ВГЧ6А, а другая часть соответствует *ici*ВГЧ6В [33]. Вопрос о влиянии *ici*ВГЧ6 на здоровье и развитие детей требует дальнейшего изучения.

Реактивация *ici*ВГЧ6 *in vivo* официально задокументирована у ребенка с Х-сцепленным тяжелым

комбинированным иммунодефицитом (*ici*ВГЧ6А) [50], а также при трансплацентарной передаче от 2 матерей *ici*ВГЧ6 их детям [51].

Обобщив результаты нескольких независимых исследований, Р.Е. Pellet et al. (2012) отметили, что *ici*ВГЧ6 чаще обнаруживается у больных, чем у здоровых (в среднем 2% против 1% соответственно) [27]. Анализ данных литературы показал, что на сегодняшний день только небольшая часть работ отличается своими масштабами. Наиболее значимыми из них является популяционное исследование оценки риска развития стенокардии в Квебеке, включавшее около 20 000 человек с 50 различными видами патологии [26], и обследование на *ici*ВГЧ6 порядка 141 000 беременных женщин в Китае, проведенное в рамках пренатального скрининга [52]. Остальные работы ограничиваются в основном малыми выборками либо посвящены описанию конкретного клинического случая.

Несколько исследований предполагают роль *ici*ВГЧ6 в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. А. Gravel et al. (2015) установили, что люди с *ici*ВГЧ6 больше (в 3,3 раза) подвержены риску развития стенокардии [26]. Следует отметить, что в рамках данного исследования не оценивалась видовая принадлежность вируса (*ici*ВГЧ6А или *ici*ВГЧ6В). Другими авторами были представлены результаты определения *ici*ВГЧ6 (регистрировался в 1,1% случаев, из них частота детекции *ici*ВГЧ6А составила 38%) в биоптатах миокарда пациентов с миокардитом. Авторы предположили, что реактивация эндогенного ВГЧ6 вызывает сохранение стойких симптомов сердечной недостаточности. Терапия ганцикловиром продемонстрировала значительное улучшение состояния пациентов [53]. В литературе описан клинический случай эндогенного ВГЧ6В, ассоциированного с тяжелой неонатальной дилатационной кардиомиопатией у 14-месячного ребенка, приведший к смертельному исходу [54]. Очевидно, что исследования в данном направлении необходимо продолжать.

По данным J. Tweedy et al. (2015), установлены различия в ассоциации определенной патологии с видом *ici*ВГЧ6. Так, в группе пациентов с онкологическими и воспалительными заболеваниями с наибольшей частотой детектировался *ici*ВГЧ6А (86%), а в когорте пациентов с миокардитом и кардиомиопатиями выявлялся *ici*ВГЧ6В (65%) [2]. Другие работы свидетельствуют о том, что в онкологической практике *ici*ВГЧ6А чаще встречается у пациентов с лейкозом, а *ici*ВГЧ6В — у пациентов с лимфомой Ходжкина. Однако А. J. Bell et al. (2014) свидетельствуют о том, что наследование интегрированного генома ВГЧ6 не увеличивает риск развития лимфомы Ходжкина [55]. Отметим, что эти выводы сделаны на основании данных, полученных в результате нескольких не-

больших исследований из различных географических регионов, где заболеваемость *ісіВГЧ6* может различаться.

В отношении лиц с ослабленным иммунитетом *ісіВГЧ6В* чаще всего регистрировался среди реципиентов трансплантата солидных органов (почки, печень, сердце), тогда как *ісіВГЧ6А* с большей частотой выявлялся у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток [56]. При этом *ісіВГЧ6* повышал риск развития острой реакции «трансплантат против хозяина» [57]. Представлены также отдельные клинические случаи горизонтальной передачи *ісіВГЧ6А* и *ісіВГЧ6В* от донора к реципиенту при трансплантации печени, сопровождающиеся тяжелыми осложнениями и исходами [58, 59].

Несколько работ посвящено изучению взаимосвязи *ісіВГЧ6* с репродуктивным здоровьем. Предполагается связь *ісіВГЧ6* с преэклампсией, хотя и в небольшом проценте случаев. В контексте *ісіВГЧ6* обсуждается тема так называемых «опасных отцов», которые с большей вероятностью связаны со случаями преэклампсии беременных, у которых эндогенный ВГЧ6 отсутствует [60]. *ісіВГЧ6* также рассматривается как фактор риска самопроизвольного аборта [61]. Теоретически *ісіВГЧ6* может увеличить вероятность задержки внутриутробного развития плода, что требует подтверждения [60].

В плане изменения терапевтических стратегий М. Pichon et al. (2017) по данным одного клинического случая предлагают пересмотреть прогноз плоскоклеточного интраэпителиального поражения шейки матки при инфицировании вирусами папилломы человека низкого онкогенного риска, когда у пациенток диагностируется *ісіВГЧ6А* [62].

В России изучение *ісіВГЧ6* находится на этапе становления. В 2019 – 2020 гг. появились публикации с описанием клинических случаев *ісіВГЧ6В*: первый в России случай выявлен и подтвержден у мальчика 7 лет [63], в последующем у недоношенных новорожденных детей из двойни [64] и у часто болеющего 5-летнего мальчика [65]. Кроме того, наследуемый хромосомно-интегрированный ВГЧ6В зарегистрирован среди условно здоровых лиц [31]. Наследственная передача *ісіВГЧ6А* впервые в России выявлена и лабораторно подтверждена в работе Э.А. Домоной и др. (2019) [66]. Все авторы сходятся во мнении, что врачам общей практики, врачам-педиатрам и врачам-инфекционистам необходимо помнить о возможности существования передаваемого по наследству хромосомно-интегрированного (эндогенного) ВГЧ6А/В для правильной постановки диагноза и уменьшения лекарственной нагрузки у пациентов.

Таким образом, представления о клиническом значении *ісіВГЧ6*, особенно в разрезе дифференциальной видовой оценки, пока ограничиваются немногочисленными данными. Патогенетическое влияние интегрированной формы вируса на здоровье человека еще предстоит изучить.

С целью установления причинно-следственной связи между ВГЧ6А и ВГЧ6В с развитием различных заболеваний могут применяться критерии, предложенные A.L. Komaroff et al. (2020) [67]:

- ДНК ВГЧ6А/В выявляется в пораженной ткани чаще, чем в здоровой, и в более высокой концентрации (по результатам количественной ПЦР или других методов);
- количество ДНК ВГЧ6А/В в пораженной ткани или крови и/или уровни антител коррелируют с тяжестью заболевания;
- ДНК ВГЧ6А/В детектируется в клетках, являющихся ключевыми участниками патогенеза;
- в пораженной ткани детектируются мРНК ВГЧ6А/В (по результатам ОТ-ПЦР или других методов) и антигены вирусов (определяются с помощью метода иммуногистохимии);
- идентификация вирусов и продуктов их генов в пораженной ткани предшествует развитию заболевания (временная зависимость);
- другие инфекционные агенты в пораженной ткани либо не обнаруживаются, либо присутствуют в незначительном количестве;
- ВГЧ6А/В влияет на функциональный статус клеток в пораженной ткани, что может вызвать или усилить заболевание (по результатам исследований *in vitro* или *in vivo*);
- регистрируется клеточный и/или гуморальный иммунный ответ на ВГЧ6А/В в пораженной ткани и/или в крови, коррелирующий с тяжестью заболевания;
- противовирусная терапия приводит к снижению вирусной нагрузки в пораженной ткани или крови и сопровождается клиническим улучшением.

Заключение

ВГЧ6 за 35-летний период его изучения прошел несколько стадий таксономической классификации вплоть до разделения его на два самостоятельных вида ВГЧ6А и ВГЧ6В. В настоящее время во всех исследовательских проектах, касающихся эпидемиологии и клинических проявлений ВГЧ6-ассоциированных заболеваний, необходимо планировать дизайн исследования с учетом дифференциальной детекции ВГЧ6А и ВГЧ6В, а также их генетических форм (экзогенной и эндогенной). В целом, расширение знаний о ВГЧ6А и ВГЧ6В открывает перспективы для развития молекулярной эпидемиологии ВГЧ6-инфекций в целях организации системы эпидемиологического надзора за

ними, отсутствующего в настоящее время. Растущее количество данных указывает на то, что эти вирусы могут быть потенциальными триггерами большого количества заболеваний, а также определять клинические особенности течения конкретной патологии. Особенно это касается лиц с иммунодефицитом, включая онкологических больных, реципиентов трансплантатов и пациентов с ВИЧ/СПИД. Уникальность icіВГЧ6 как наследуемой формы «инфекции» должна стать предметом отдельного внимания специалистов различных областей биологии и медицины, что позволит развивать новые направления диагностики и лечения пациентов с icіВГЧ6 статусом.

Литература

1. Ablashi D, Agut H, Alvarez-Lafuente R, Clark DA, Dewhurst S, DiLuca D, et al. Classification of HHV-6A and HHV-6B as distinct viruses. *Arch Virol.* 2014 May;159(5):863-70.
2. Tweedy J, Spyrou MA, Hubacek P, Kuhl U, Lassner D, Gompels UA. Analyses of germline, chromosomally integrated human herpesvirus 6A and B genomes indicate emergent infection and new inflammatory mediators. *J Gen Virol.* 2015 Feb; 96(Pt 2):370-89.
3. Zhang E, Bell AJ, Wilkie GS, Su rez NM, Batini C, Veal CD, et al. Inherited Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6 Genomes Are Ancient, Intact, and Potentially Able To Reactivate from Telomeres. *J Virol.* 2017 Oct;91(22):e01137-17.
4. Telford M, Navarro A, Santpere G. Whole genome diversity of inherited chromosomally integrated HHV-6 derived from healthy individuals of diverse geographic origin. *Sci Rep.* 2018 Feb;8(1):3472.
5. Greninger AL, Roychoudhury P, Makhous N, Hanson D, Chase J, Krueger G, et al. Copy Number Heterogeneity, Large Origin Tandem Repeats, and Interspecies Recombination in Human Herpesvirus 6A (HHV-6A) and HHV-6B Reference Strains. *Journal of Virology.* 2018 Apr;92(10):e00135-18.
6. Forni D, Cagliani R, Clerici M, Pozzoli U, Sironi M. Evolutionary analysis of exogenous and integrated HHV-6A/HHV-6B populations. *Virus Evolution.* 2020 Apr;6(1):veaa035.
7. Aswad A, Aimola G, Wight D, Roychoudhury P, Zimmermann C, Hill J, et al. Evolutionary History of Endogenous Human Herpesvirus 6 Reflects Human Migration out of Africa. *Mol Biol Evol.* 2021 Jan;38(1):96-107.
8. Лысенкова, М.Ю. Клинико-эпидемиологические особенности ВГЧ-6А — и ВГЧ-6В-инфекции у детей г. Москвы / М.Ю. Лысенкова [и др.] // Детские инфекции. — 2019. — Т. 18, №1. — С. 11 — 16.
9. Никольский, М.А. Молекулярно-биологическая характеристика вируса герпеса человека 6-го типа у пациентов с различными вариантами течения заболевания / М.А. Никольский [и др.] // Педиатрия. — 2019. — Т. 98, № 1. — С. 53 — 56.
10. Salahuddin SZ, Ablashi DV, Markham PD, Josephs SF, Sturzenegger S, Kaplan M, et al. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science.* 1986 Oct;234(4776):596-601.
11. Lopez C, Pellett P, Stewart J, Goldsmith C, Sanderlin K, Black J, et al. Characteristics of human herpesvirus-6. *J Infect Dis.* 1988 Jun;157(6):1271-3.
12. Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K, Takahashi M, Kondo T, Asano Y, Kurata T. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet.* 1988 May;1(8594):1065-7.
13. Gompels UA, Nicholas J, Lawrence G, Jones M, Thomson BJ, Martin ME, et al. The DNA sequence of human herpesvirus-6: structure, coding content, and genome evolution. *Virology.* 1995 May;209(1):29-51.
14. Dominguez G, Dambaugh TR, Stamey FR, Dewhurst S, Inoue N, Pellett PE. Human herpesvirus 6B genome sequence: coding content and comparison with human herpesvirus 6A. *Journal of Virology.* 1999 Oct;73(10):8040-52.
15. Isegawa Y, Mukai T, Nakano K, Kagawa M, Chen J, Mori Y, et al. Comparison of the complete DNA sequences of human herpesvirus 6 variants A and B. *Journal of Virology.* 1999 Oct;73(10):8053-63.
16. Arbuckle JH, Pantry SN, Medveczky MM, Prichett J, Loomis KS, Ablashi D, Medveczky PG. Mapping the telomere integrated genome of human herpesvirus 6A and 6B. *Virology.* 2013 Jul;442(1):3-11.
17. Collin V, Flamand L. HHV-6A/B Integration and the Pathogenesis Associated with the Reactivation of Chromosomally Integrated HHV-6A/B. *Viruses.* 2017 Jun;9(7):160.
18. Daibata M, Taguchi T, Nemoto Y, Taguchi H, Miyoshi I. Inheritance of chromosomally integrated human herpesvirus 6 DNA. *Blood.* 1999 Sep;94(5):1545-9.
19. Pantry SN, Medveczky PG. Latency, Integration, and Reactivation of Human Herpesvirus-6. *Viruses.* 2017 Jul;9(7):194.
20. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clin Microbiol Rev.* 2015 Apr;28(2):313-35.
21. Tweedy J, Spyrou MA, Pearson M, Lassner D, Kuhl U, Gompels UA. Complete Genome Sequence of Germline Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6A and Analyses Integration Sites Define a New Human Endogenous Virus with Potential to Reactivate as an Emerging Infection. *Viruses.* 2016 Jan;8(1):19.
22. Tweedy J, Spyrou MA, Donaldson CD, Depledge D, Breuer J, Gompels UA. Complete Genome Sequence of the Human Herpesvirus 6A Strain AJ from Africa Resembles Strain GS from North America. *Genome Announc.* 2015 Feb;3(1):e01498-14.
23. Tang H, Serada S, Kawabata A, Ota M, Hayashi E, Naka T, et al. CD134 is a cellular receptor specific for human herpesvirus-6B entry. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 May;110(22):9096-9.
24. Nishimura M, Novita BD, Kato T, Handayani TL, Wang B, Wakata A, et al. Structural basis for the interaction of human herpesvirus 6B tetrameric glycoprotein complex with the cellular receptor, human CD134. *PLoS Pathog.* 2020 Jul;16(7):e1008648.
25. Pinto EM, Chen X, Easton J, Finkelstein D, Liu Z, Pounds S, et al. Genomic landscape of paediatric adrenocortical tumours. *Nat Commun.* 2015 Mar;6:6302.
26. Gravel A, Dubuc I, Morissette G, Sedlak RH, Jerome KR, Flamand L. Inherited chromosomally integrated human herpesvirus 6 as a predisposing risk factor for the development of angina pectoris. *Proceedings of the National Academy of Sciences (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America).* 2015 Jun;112(26):8058-63.
27. Pellett PE, Ablashi DV, Ambros PF, Agut H, Caserta MT, Descamps V, et al. Chromosomally integrated human herpesvirus 6: questions and answers. *Rev Med Virol.* 2012 May;22(3):144-55.
28. Bates M, Monze M, Bima H, Kapambwe M, Clark D, Kasolo FC, Gompels UA. Predominant human herpesvirus 6 variant A infant infections in an HIV-1 endemic region of Sub-Saharan Africa. *J Med Virol.* 2009 May;81(5):779-89.
29. Tembo J, Kabwe M, Chilukutu L, Chilufya M, Mwaanza N, Chabala C, et al. Prevalence and risk factors for betaherpesvirus DNAemia in children >3 weeks and <2 years of age admitted to a large referral hospital in sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis.* 2015 Feb;60(3):423-31.
30. Калугина, М.Ю. Роль изолятов ВГЧ-6 (ВГЧ-6А и ВГЧ-6В) в формировании первичных активных форм инфекций у детей / М.Ю. Калугина [и др.] // Terra MEDICA. — 2015. — Т. 1, № 2. — С. 81 — 82.
31. Домонова, Э.А. Первые данные о распространенности в России хромосомно-интегрированного Human betaherpesvirus 6A/B, передаваемого по наследству / Э.А. Домонова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2019. — № 4. — С. 43 — 50.
32. Harberts E, Yao K, Wohler JE, Maric D, Ohayon J, Henkin R, Jacobson S. Human herpesvirus-6 entry into the central nervous system through the olfactory pathway. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011 Aug;108(33):13734-9.

33. Hall CB, Caserta MT, Schnabel K, Shelley LM, Marino AS, Carnahan JA, et al. Chromosomal integration of human herpesvirus 6 is the major mode of congenital human herpesvirus 6 infection. *Pediatrics*. 2008 Sep;122(3):513-20.
34. Hill JA. Human herpesvirus 6 in transplant recipients: an update on diagnostic and treatment strategies. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2019 Dec;32(6):584-590.
35. Leibovitch EC, Brunetto GS, Caruso B, Fenton K, Ohayon J, Reich DS, Jacobson S. Coinfection of human herpesviruses 6A (HHV-6A) and HHV-6B as demonstrated by novel digital droplet PCR assay. *PLoS One*. 2014 Mar;9(3):e92328.
36. Hall CB, Caserta MT, Schnabel KC, Long C, Epstein LG, Insel RA, Dewhurst S. Persistence of human herpesvirus 6 according to site and variant: possible greater neurotropism of variant A. *Clin Infect Dis*. 1998 Jan;26(1):132-7.
37. Tesini BL, Epstein LG, Caserta MT. Clinical impact of primary infection with roseoloviruses. *Curr Opin Virol*. 2014 Dec;9:91-6.
38. Hall CB, Long CE, Schnabel KC, Caserta MT, McIntyre KM, Costanzo MA, et al. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med*. 1994 Aug;331(7):432-8.
39. Hoshino A, Saitoh M, Oka A, Okumura A, Kubota M, Saito Y, et al. Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. *Brain Dev*. 2012 May;34(5):337-43.
40. Miyashita K, Miyagawa F, Nakamura Y, Ommori R, Azukizawa H, Asada H. Up-regulation of Human Herpesvirus 6B-derived microRNAs in the Serum of Patients with Drug-induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms. *Acta Derm Venereol*. 2018 Jun;98(6):612-613.
41. Kainth MK, Fisher SG, Fernandez D, Luque A, Hall CB, Hoang AT, et al. Understanding the association between chromosomally integrated human herpesvirus 6 and HIV disease: a cross-sectional study. *F1000Research*. 2013 Dec;2:269.
42. Hu Y, Chen T, Liu M, Zhang L, Wang F, Zhao S, et al. Positive detection of SARS-CoV-2 combined HSV1 and HHV6B virus nucleic acid in tear and conjunctival secretions of a non-conjunctivitis COVID-19 patient with obstruction of common lacrimal duct. *Acta Ophthalmol*. 2020 Dec;98(8):859-863.
43. Bartolini L, Theodore WH, Jacobson S, Gaillard WD. Infection with HHV-6 and its role in epilepsy. *Epilepsy Res*. 2019 Jul;153:34-39.
44. Montoya JG, Neely MN, Gupta S, Lunn MR, Loomis KS, Pritchett JC, et al. Antiviral therapy of two patients with chromosomally-integrated human herpesvirus-6A presenting with cognitive dysfunction. *J Clin Virol*. 2012 Sep;55(1):40-5.
45. Readhead B, Haure-Mirande JV, Funk CC, Richards MA, Shannon P, Haroutunian V, et al. Multiscale Analysis of Independent Alzheimer's Cohorts Finds Disruption of Molecular, Genetic, and Clinical Networks by Human Herpesvirus. *Neuron*. 2018 Jul;99(1):64-82.e7.
46. Caselli E, Soffritti I, D'Accolti M, Bortolotti D, Rizzo R, Sighinolfi G, et al. HHV-6A Infection and Systemic Sclerosis: Clues of a Possible Association. *Microorganisms*. 2019 Dec;8(1):39.
47. Caselli E, Bortolotti D, Marci R, Rotola A, Gentili V, Soffritti I, et al. HHV-6A Infection of Endometrial Epithelial Cells Induces Increased Endometrial NK Cell-Mediated Cytotoxicity. *Front Microbiol*. 2017 Dec;8:2525.
48. Wells MJ, Jacobson S, Levine PH. An evaluation of HHV-6 as an etiologic agent in Hodgkin lymphoma and brain cancer using IARC criteria for oncogenicity. *Infect Agent Cancer*. 2019 Nov;14:31.
49. Eliassen E, Lum E, Pritchett J, Ongradi J, Krueger G, Crawford JR, et al. Human Herpesvirus 6 and Malignancy: A Review. *Frontiers in Oncology*. 2018 Nov;8:512.
50. Endo A, Watanabe K, Ohye T, Suzuki K, Matsubara T, Shimizu N, et al. Molecular and virological evidence of viral activation from chromosomally integrated human herpesvirus 6A in a patient with X-linked severe combined immunodeficiency. *Clinical Infect Dis*. 2014 Aug;59(4):545-8.
51. Gravel A, Ablashi D, Flamand L. Complete Genome Sequence of Early Passaged Human Herpesvirus 6A (GS Strain) Isolated from North America. *Genome Announcements*. 2013 Jun;1(3):e00012-13.
52. Liu S, Huang S, Chen F, Zhao L, Yuan Y, Francis SS, et al. Genomic Analyses from Non-invasive Prenatal Testing Reveal Genetic Associations, Patterns of Viral Infections, and Chinese Population History. *Cell*. 2018 Oct;175(2):347-359.e14.
53. Khl U, Lassner D, Wallaschek N, Gross UM, Krueger GR, Seeberg B, Kaufer BB, Escher F, Poller W, Schultheiss HP. Chromosomally integrated human herpesvirus 6 in heart failure: prevalence and treatment. *Eur J Heart Fail*. 2015 Jan;17(1):9-19.
54. Das BB. A Neonate with Acute Heart Failure: Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6-Associated Dilated Cardiomyopathy. *J Pediatr*. 2015 Jul;167(1):188-92.e1.
55. Bell AJ, Gallagher A, Mottram T, Lake A, Kane EV, Lightfoot T, et al. Germ-line transmitted, chromosomally integrated HHV-6 and classical Hodgkin lymphoma. *PLoS One*. 2014 Nov;9(11):e112642.
56. Lee SO, Brown RA, Razonable RR. Chromosomally integrated human herpesvirus-6 in transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2012;14(4):346-54.
57. Hill JA, Magaret AS, Hall-Sedlak R, Mikhaylova A, Huang ML, Sandmaier BM, et al. Outcomes of hematopoietic cell transplantation using donors or recipients with inherited chromosomally integrated HHV-6. *Blood*. 2017 Aug;130(8):1062-69.
58. Bonnafous P, Phan TL, Himes R, Eldin K, Gautheret-Dejean A, Prusty BK, et al. Evaluation of liver failure in a pediatric transplant recipient of a liver allograft with inherited chromosomally integrated HHV-6B. *J Med Virol*. 2020 Feb;92(2):241-50.
59. Bonnafous P, Marlet J, Bouvet D, Salam E, Tellier AC, Guyetant S, et al. Fatal outcome after reactivation of inherited chromosomally integrated HHV-6A (iciHHV-6A) transmitted through liver transplantation. *Am J Transplant*. 2018 Jun;18(6):1548-51.
60. Gaccioli F, Lager S, de Goffau MC, Sovio U, Dopierala J, Gong S, et al. Fetal inheritance of chromosomally integrated human herpesvirus 6 predisposes the mother to pre-eclampsia. *Nature Microbiology*. 2020 Jul;5(7):901-8.
61. Miura H, Kawamura Y, Ohye T, Hattori F, Kozawa K, Ihira M, et al. Inherited chromosomally integrated human herpesvirus 6 is a risk factor for spontaneous abortion. *J Infect Dis*. 2020 Sep; jiaa606.
62. Pichon M, Gaymard A, Leblat-Carval K, Frobert E, Beaufils E, Chene G, et al. Vaginal Neoplasia Induced by an Unusual Papillomavirus Subtype in a Woman with Inherited Chromosomally Integrated Human Herpesvirus Type 6A. *Gynecol Obstet Invest*. 2017; 82(3):307-10.
63. Мелехина, Е.В. Первый в России случай наследственной передачи хромосомно-интегрированного вируса герпеса человека 6В (Human betaherpesvirus 6В) / Е.В. Мелехина [и др.] // Вопросы практической педиатрии. — 2019. — Т. 14, № 1. — С. 33 — 40.
64. Мелехина, Е.В. Наследуемая хромосомная интеграция Human betaherpesvirus 6В у недоношенных новорожденных / Е.В. Мелехина [и др.] // Педиатрия. — 2019. — Т. 98, № 2. — С. 28 — 34.
65. Никольский, М.А. Случай хромосомно-интегрированного вируса герпеса человека 6В типа у часто длительно болеющего ребенка / М.А. Никольский [и др.] // Журнал инфектологии. — 2020. — Т. 12, № 4. — С. 105 — 108.
66. Домонова, Э.А. Первый случай выявления и лабораторного подтверждения наследственной передачи хромосомно-интегрированного Human betaherpesvirus 6А в Российской Федерации / Э.А. Домонова [и др.] // Инфекционные болезни. — 2019. — Т. 17, № 3. — С. 5 — 14.
67. Komaroff AL, Pellett PE, Jacobson S. Human Herpesviruses 6A and 6B in Brain Diseases: Association versus Causation. *Clin Microbiol Rev*. 2020 Nov;34(1):e00143-20.

References

1. Ablashi D, Agut H, Alvarez-Lafuente R, Clark DA, De-whurst S, DiLuca D, et al. Classification of HHV-6A and HHV-6B as distinct viruses. *Arch Virol.* 2014 May;159(5):863-70. <https://doi.org/10.1007/s00705-013-1902-5>
2. Tweedy J, Spyrou MA, Hubacek P, Kuhl U, Lassner D, Gompels UA. Analyses of germline, chromosomally integrated human herpesvirus 6A and B genomes indicate emergent infection and new inflammatory mediators. *J Gen Virol.* 2015 Feb; 96(Pt 2):370-89. <https://doi.org/10.1099/vir.0.068536-0>
3. Zhang E, Bell AJ, Wilkie GS, Su rez NM, Batini C, Veal CD, et al. Inherited Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6 Genomes Are Ancient, Intact, and Potentially Able To Reactivate from Telomeres. *J Virol.* 2017 Oct;91(22):e01137-17. <https://doi.org/10.1128/JVI.01137-17>
4. Telford M, Navarro A, Santpere G. Whole genome diversity of inherited chromosomally integrated HHV-6 derived from healthy individuals of diverse geographic origin. *Sci Rep.* 2018 Feb;8(1):3472. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21645-x>
5. Greninger AL, Roychoudhury P, Makhous N, Hanson D, Chase J, Krueger G, et al. Copy Number Heterogeneity, Large Origin Tandem Repeats, and Interspecific Recombination in Human Herpesvirus 6A (HHV-6A) and HHV-6B Reference Strains. *Journal of Virology.* 2018 Apr;92(10):e00135-18. doi: 10.1128/JVI.00135-18. URL: <https://jvi.asm.org/content/92/10/e00135-18.long>
6. Forni D, Cagliani R, Clerici M, Pozzoli U, Sironi M. Evolutionary analysis of exogenous and integrated HHV-6A/HHV-6B populations. *Virus Evolution.* 2020 Apr;6(1):veaa035. <https://doi.org/10.1093/ve/veaa035>
7. Aswad A, Aimola G, Wight D, Roychoudhury P, Zimmermann C, Hill J, et al. Evolutionary History of Endogenous Human Herpesvirus 6 Reflects Human Migration out of Africa. *Mol Biol Evol.* 2021 Jan;38(1):96-107. <https://doi.org/10.1093/molbev/msaa190>
8. Lysenkova M.Yu., Melekhina E.V., Karazhas N.V., Svitich O.A., Veselovsky P.A., Rybalkina T.N., et al. Detskie Infektsii. 2019; 18(1): 11-6 (in Russian). <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-1-11-16>. URL: <https://detinf.elpub.ru/jour/article/view/401>
9. Nikolsky M.A., Vyazovaya A.A., Vedernikov V.E., Narvskaya O.V., Lioznov D.A., Smirnova N.N., et al. *Pediatriya.* 2019; 98(1): 53–6 (in Russian). DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-1-53-56. URL: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=368§ion=5428>
10. Salahuddin SZ, Ablashi DV, Markham PD, Josephs SF, Sturzenegger S, Kaplan M, et al. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science.* 1986 Oct;234(4776):596-601. doi: 10.1126/science.2876520. URL: <https://science.sciencemag.org/content/234/4776/596.long>
11. Lopez C, Pellett P, Stewart J, Goldsmith C, Sanderlin K, Black J, et al. Characteristics of human herpesvirus-6. *J Infect Dis.* 1988 Jun;157(6):1271-3. <https://doi.org/10.1093/infdis/157.6.1271>
12. Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K, Takahashi M, Kondo T, Asano Y, Kurata T. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet.* 1988 May;1(8594):1065-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(88\)91893-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(88)91893-4)
13. Gompels UA, Nicholas J, Lawrence G, Jones M, Thomson BJ, Martin ME, et al. The DNA sequence of human herpesvirus-6: structure, coding content, and genome evolution. *Virology.* 1995 May; 209(1):29-51. <https://doi.org/10.1006/viro.1995.1228>
14. Dominguez G, Dambaugh TR, Stamey FR, Dewhurst S, Inoue N, Pellett PE. Human herpesvirus 6B genome sequence: coding content and comparison with human herpesvirus 6A. *Journal of Virology.* 1999 Oct;73(10):8040-52. doi: 10.1128/JVI.73.10.8040-8052.1999. URL: <https://jvi.asm.org/content/73/10/8040.long>
15. Isegawa Y, Mukai T, Nakano K, Kagawa M, Chen J, Mori Y, et al. Comparison of the complete DNA sequences of human herpesvirus 6 variants A and B. *Journal of Virology.* 1999 Oct;73(10):8053-63. doi: 10.1128/JVI.73.10.8053-8063.1999. URL: <https://jvi.asm.org/content/73/10/8053.long>
16. Arbuckle JH, Pantry SN, Medveczky MM, Prichett J, Loomis KS, Ablashi D, Medveczky PG. Mapping the telomere integrated genome of human herpesvirus 6A and 6B. *Virology.* 2013 Jul;442(1):3-11. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.03.030>
17. Collin V, Flamand L. HHV-6A/B Integration and the Pathogenesis Associated with the Reactivation of Chromosomally Integrated HHV-6A/B. *Viruses.* 2017 Jun;9(7):160. <https://doi.org/10.3390/v9070160>
18. Daibata M, Taguchi T, Nemoto Y, Taguchi H, Miyoshi I. Inheritance of chromosomally integrated human herpesvirus 6 DNA. *Blood.* 1999 Sep;94(5):1545-9. URL: <https://doi.org/10.1182/blood.V94.5.1545>
19. Pantry SN, Medveczky PG. Latency, Integration, and Reactivation of Human Herpesvirus-6. *Viruses.* 2017 Jul;9(7):194. <https://doi.org/10.3390/v9070194>
20. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clin Microbiol Rev.* 2015 Apr;28(2):313-35. <https://doi.org/10.1128/CMR.00122-14>
21. Tweedy J, Spyrou MA, Pearson M, Lassner D, Kuhl U, Gompels UA. Complete Genome Sequence of Germline Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6A and Analyses Integration Sites Define a New Human Endogenous Virus with Potential to Reactivate as an Emerging Infection. *Viruses.* 2016 Jan;8(1):19. <https://doi.org/10.3390/v8010019>
22. Tweedy J, Spyrou MA, Donaldson CD, Depledge D, Breuer J, Gompels UA. Complete Genome Sequence of the Human Herpesvirus 6A Strain AJ from Africa Resembles Strain GS from North America. *Genome Announc.* 2015 Feb;3(1):e01498-14. doi: 10.1128/genomeA.01498-14. URL: <https://mra.asm.org/content/3/1/e01498-14>
23. Tang H, Serada S, Kawabata A, Ota M, Hayashi E, Naka T, et al. CD134 is a cellular receptor specific for human herpesvirus-6B entry. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 May;110(22):9096-9. <https://doi.org/10.1073/pnas.1305187110>
24. Nishimura M, Novita BD, Kato T, Handayani TL, Wang B, Wakata A, et al. Structural basis for the interaction of human herpesvirus 6B tetrameric glycoprotein complex with the cellular receptor, human CD134. *PLoS Pathog.* 2020 Jul;16(7):e1008648. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008648>
25. Pinto EM, Chen X, Easton J, Finkelstein D, Liu Z, Pounds S, et al. Genomic landscape of paediatric adrenocortical tumours. *Nat Commun.* 2015 Mar;6:6302. <https://doi.org/10.1038/ncomms7302>
26. Gravel A, Dubuc I, Morissette G, Sedlak RH, Jerome KR, Flamand L. Inherited chromosomally integrated human herpesvirus 6 as a predisposing risk factor for the development of angina pectoris. *Proceedings of the National Academy of Sciences (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America).* 2015 Jun;112(26):8058-63. <https://doi.org/10.1073/pnas.1502741112>
27. Pellett PE, Ablashi DV, Ambros PF, Agut H, Caserta MT, Descamps V, et al. Chromosomally integrated human herpesvirus 6: questions and answers. *Rev Med Virol.* 2012 May;22(3):144-55. doi: 10.1002/rmv.715. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmv.715>
28. Bates M, Monze M, Bima H, Kapambwe M, Clark D, Kasolo FC, Gompels UA. Predominant human herpesvirus 6 variant A infant infections in an HIV-1 endemic region of Sub-Saharan Africa. *J Med Virol.* 2009 May;81(5):779-89. <https://doi.org/10.1002/jmv.21455>
29. Tembo J, Kabwe M, Chilukutu L, Chilufya M, Mwaanza N, Chabala C, et al. Prevalence and risk factors for beta herpesvirus DNAemia in children >3 weeks and <2 years of age admitted to a large referral hospital in sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis.* 2015 Feb;60(3):423-31. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu853>
30. Kalugina M.J., Melekhina E.V., Svitich O.A., Karazhas N.V. *Terra MEDICA.* 2015; 1(2): 81–2 (in Russian). URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24413742>
31. Domonova E.A., Silvestrova O.Yu., Goptar I.A., Kuleshov K., VNikiforova A.V., Matosova S.V., Shipulina O.Yu. *pidemiologi i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy.* 2019; 9(4): 43–50 (in

Russian). DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2019.9.4.43-50>. URL: <https://epidemiology-journal.ru/archive/article/38256>

32. Harberts E, Yao K, Wohler JE, Maric D, Ohayon J, Henkin R, Jacobson S. Human herpesvirus-6 entry into the central nervous system through the olfactory pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011 Aug;108(33):13734-9. <https://doi.org/10.1073/pnas.1105143108>

33. Hall CB, Caserta MT, Schnabel K, Shelley LM, Marino AS, Carnahan JA, et al. Chromosomal integration of human herpesvirus 6 is the major mode of congenital human herpesvirus 6 infection. *Pediatrics*. 2008 Sep;122(3):513-20. doi: 10.1542/peds.2007-2838. URL: <https://pediatrics.aappublications.org/content/122/3/513>. long

34. Hill JA. Human herpesvirus 6 in transplant recipients: an update on diagnostic and treatment strategies. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2019 Dec;32(6):584-590. doi: 10.1097/QCO.0000000000000592. URL: https://journals.lww.com/co-infectiousdiseases/Abstract/2019/12000/Human_herpesvirus_6_in_transplant_recipients__an.10.aspx

35. Leibovitch EC, Brunetto GS, Caruso B, Fenton K, Ohayon J, Reich DS, Jacobson S. Coinfection of human herpesviruses 6A (HHV-6A) and HHV-6B as demonstrated by novel digital droplet PCR assay. *PLoS One*. 2014 Mar;9(3):e92328. doi: 10.1371/journal.pone.0092328. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0092328>

36. Hall CB, Caserta MT, Schnabel KC, Long C, Epstein LG, Insel RA, Dewhurst S. Persistence of human herpesvirus 6 according to site and variant: possible greater neurotropism of variant A. *Clin Infect Dis*. 1998 Jan;26(1):132-7. <https://doi.org/10.1086/516280>

37. Tesini BL, Epstein LG, Caserta MT. Clinical impact of primary infection with roseoloviruses. *Curr Opin Virol*. 2014 Dec;9:91-6. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2014.09.013>

38. Hall CB, Long CE, Schnabel KC, Caserta MT, McIntyre KM, Costanzo MA, et al. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med*. 1994 Aug;331(7):432-8. doi: 10.1056/NEJM199408183310703. URL: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199408183310703?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov

39. Hoshino A, Saitoh M, Oka A, Okumura A, Kubota M, Saito Y, et al. Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. *Brain Dev*. 2012 May;34(5):337-43. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2011.07.012>

40. Miyashita K, Miyagawa F, Nakamura Y, Ommori R, Azukizawa H, Asada H. Up-regulation of Human Herpesvirus 6B-derived microRNAs in the Serum of Patients with Drug-induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms. *Acta Derm Venereol*. 2018 Jun;98(6):612-613. doi: 10.2340/00015555-2925. URL: <https://www.medicaljournals.se/acta/content/abstract/10.2340/00015555-2925>

41. Kainth MK, Fisher SG, Fernandez D, Luque A, Hall CB, Hoang AT, et al. Understanding the association between chromosomally integrated human herpesvirus 6 and HIV disease: a cross-sectional study. *F1000Research*. 2013 Dec;2:269. doi: 10.12688/f1000research.2-269.v2. URL: <https://f1000research.com/articles/2-269/v2>

42. Hu Y, Chen T, Liu M, Zhang L, Wang F, Zhao S, et al. Positive detection of SARS-CoV-2 combined HSV1 and HHV6B virus nucleic acid in tear and conjunctival secretions of a non-conjunctivitis COVID-19 patient with obstruction of common lacrimal duct. *Acta Ophthalmol*. 2020 Dec;98(8):859-863. <https://doi.org/10.1111/aos.14456>

43. Bartolini L, Theodore WH, Jacobson S, Gaillard WD. Infection with HHV-6 and its role in epilepsy. *Epilepsy Res*. 2019 Jul;153:34-39. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2019.03.016>

44. Montoya JG, Neely MN, Gupta S, Lunn MR, Loomis KS, Pritchett JC, et al. Antiviral therapy of two patients with chromosomally-integrated human herpesvirus-6A presenting with cognitive dysfunction. *J Clin Virol*. 2012 Sep;55(1):40-5. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2012.05.016>

45. Readhead B, Haure-Mirande JV, Funk CC, Richards MA, Shannon P, Haroutunian V, et al. Multiscale Analysis of Indepen-

dent Alzheimer's Cohorts Finds Disruption of Molecular, Genetic, and Clinical Networks by Human Herpesvirus. *Neuron*. 2018 Jul;99(1):64-82.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.05.023>

46. Caselli E, Soffritti I, D'Accolti M, Bortolotti D, Rizzo R, Sighinolfi G, et al. HHV-6A Infection and Systemic Sclerosis: Clues of a Possible Association. *Microorganisms*. 2019 Dec;8(1):39. doi: 10.3390/microorganisms8010039. URL: <https://www.mdpi.com/2076-2607/8/1/39>

47. Caselli E, Bortolotti D, Marci R, Rotola A, Gentili V, Soffritti I, et al. HHV-6A Infection of Endometrial Epithelial Cells Induces Increased Endometrial NK Cell-Mediated Cytotoxicity. *Front Microbiol*. 2017 Dec;8:2525. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02525>

48. Wells MJ, Jacobson S, Levine PH. An evaluation of HHV-6 as an etiologic agent in Hodgkin lymphoma and brain cancer using IARC criteria for oncogenicity. *Infect Agent Cancer*. 2019 Nov;14:31. doi: 10.1186/s13027-019-0248-3. URL: <https://infectagentscancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13027-019-0248-3>

49. Eliassen E, Lum E, Pritchett J, Ongradi J, Krueger G, Crawford JR, et al. Human Herpesvirus 6 and Malignancy: A Review. *Frontiers in Oncology*. 2018 Nov;8:512. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00512>

50. Endo A, Watanabe K, Ohye T, Suzuki K, Matsubara T, Shimizu N, et al. Molecular and virological evidence of viral activation from chromosomally integrated human herpesvirus 6A in a patient with X-linked severe combined immunodeficiency. *Clinical Infect Dis*. 2014 Aug;59(4):545-8. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu323>

51. Gravel A, Ablashi D, Flamand L. Complete Genome Sequence of Early Passaged Human Herpesvirus 6A (GS Strain) Isolated from North America. *Genome Announcements*. 2013 Jun;1(3):e00012-13. doi: 10.1128/genomeA.00012-13. URL: <https://mra.asm.org/content/1/3/e00012-13>

52. Liu S, Huang S, Chen F, Zhao L, Yuan Y, Francis SS, et al. Genomic Analyses from Non-invasive Prenatal Testing Reveal Genetic Associations, Patterns of Viral Infections, and Chinese Population History. *Cell*. 2018 Oct;175(2):347-359.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.016>

53. Khl U, Lassner D, Wallaschek N, Gross UM, Krueger GR, Seeberg B, Kaufer BB, Escher F, Poller W, Schultheiss HP. Chromosomally integrated human herpesvirus 6 in heart failure: prevalence and treatment. *Eur J Heart Fail*. 2015 Jan;17(1):9-19. <https://doi.org/10.1002/ehf.194>

54. Das BB. A Neonate with Acute Heart Failure: Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6-Associated Dilated Cardiomyopathy. *J Pediatr*. 2015 Jul;167(1):188-92.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.03.001>

55. Bell AJ, Gallagher A, Mottram T, Lake A, Kane EV, Lightfoot T, et al. Germ-line transmitted, chromosomally integrated HHV-6 and classical Hodgkin lymphoma. *PLoS One*. 2014 Nov;9(11):e112642. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112642>

56. Lee SO, Brown RA, Razonable RR. Chromosomally integrated human herpesvirus-6 in transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2012;14(4):346-54. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2011.00715.x>

57. Hill JA, Magaret AS, Hall-Sedlak R, Mikhaylova A, Huang ML, Sandmaier BM, et al. Outcomes of hematopoietic cell transplantation using donors or recipients with inherited chromosomally integrated HHV-6. *Blood*. 2017 Aug;130(8):1062-69. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-775759>

58. Bonnafous P, Phan TL, Himes R, Eldin K, Gautheret-Dejean A, Prusty BK, et al. Evaluation of liver failure in a pediatric transplant recipient of a liver allograft with inherited chromosomally integrated HHV-6B. *J Med Virol*. 2020 Feb;92(2):241-50. <https://doi.org/10.1002/jmv.25600>

59. Bonnafous P, Marlet J, Bouvet D, Salam E, Tellier AC, Guyetant S, et al. Fatal outcome after reactivation of inherited chromosomally integrated HHV-6A (iciHHV-6A) transmitted through liver transplantation. *Am J Transplant*. 2018 Jun;18(6):1548-51. <https://doi.org/10.1111/ajt.14657>

60. Gaccioli F, Lager S, de Goffau MC, Sovio U, Dopierala J, Gong S, et al. Fetal inheritance of chromosomally integrated human

herpesvirus 6 predisposes the mother to pre-eclampsia. *Nature Microbiology*. 2020 Jul;5(7):901-8. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0711-3>

61. Miura H, Kawamura Y, Ohye T, Hattori F, Kozawa K, Ihira M, et al. Inherited chromosomally integrated human herpesvirus 6 is a risk factor for spontaneous abortion. *J Infect Dis*. 2020 Sep ;jiaa606. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa606>

62. Pichon M, Gaymard A, Lebail-Carval K, Frobert E, Beaufils E, Chene G, et al. Vaginal Neoplasia Induced by an Unusual Papillomavirus Subtype in a Woman with Inherited Chromosomally Integrated Human Herpesvirus Type 6A. *Gynecol Obstet Invest*. 2017; 82(3):307-10. <https://doi.org/10.1159/000470907>

63. Melekhina E.V., Domonova E.A., Goptar I.A., Shipulina O.Yu., Gorelov A.V. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2019; 14(1): 33–40 (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2019-1-33-40. URL: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatrii/2019/tom-14-nomer-1/35442>

64. Melekhina E.V., Cerkasova S.V., Domonova E.A., Silvestrova O.Yu., Kuleshov K.V., Goptar I.A., [et al.]. *Pedi-*

atriya. 2019; 98(2): 28–34 (in Russian). DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-2-28-34. URL: <https://pediatrajournal.ru/archive?show=369§ion=5482>

65. Nikolsky M.A., Vyazovaya A.A., Lioznov D.A., Narvskaya O.V., Smirnova N.N. *Zhurnal infektologii*. 2020; 12(4): 105-8 (in Russian). DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-4-105-108. URL: <https://journal.niidi.ru/jofin/article/view/1110>

66. Domonova E.A., Silvestrova O.Yu., Goptar I.A., Kuleshov K.V., Pashkina I.N., Nikiforova A.V., [et al.]. First laboratory confirmed case of hereditary transmission of chromosomally integrated Human betaherpesvirus 6A in the Russian Federation. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*. 2019; 17(3): 5–14. (In Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2019-3-5-14. URL: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/infektsionnye-bolezni/2019/tom-17-nomer-3/37210>

67. Komaroff AL, Pellett PE, Jacobson S. Human Herpesviruses 6A and 6B in Brain Diseases: Association versus Causation. *Clin Microbiol Rev*. 2020 Nov;34(1):e00143-20. <https://doi.org/10.1128/CMR.00143-20>

Авторский коллектив:

Попкова Мария Игоревна — ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии и биотехнологии Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, к.м.н.; тел.: 8(831)469-79-46, +7-906-352-60-15, e-mail: popmarig@mail.ru

Уткин Олег Владимирович — ведущий научный сотрудник — заведующий лабораторией молекулярной биологии и биотехнологии Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, к.б.н.; тел.: 8(831)469-79-45, e-mail: utkino2004@mail.ru

Брызгалова Дарья Алексеевна — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии и биотехнологии Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной; тел.: 8(831)469-79-46, e-mail: moskvinadara7@gmail.com